

DERWENT-ACC-NO: 1985-297001
DERWENT-WEEK: 198548
COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Vitamin=E ointments, gels, creams and drops use - for
protection of
eyes against oxygen and free radicals and treatment and prophylaxis
of
inflammatory processes

INVENTOR: ISMAIL, M R

PATENT-ASSIGNEE: ISMAIL M R[ISMAI]

PRIORITY-DATA: 1984DE-3416209 (May 2, 1984)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES
MAIN-IPC			
DE 3416209 A	November 21, 1985	N/A	010 N/A
DE 3584909 G	January 30, 1992	N/A	000 N/A
EP 163924 A	December 11, 1985	E	000 N/A
EP 163924 B	December 18, 1991	N/A	000 N/A

DESIGNATED-STATES: AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE AT BE
CH DE FR GB IT LI LU NL S
E

CITED-DOCUMENTS: FR 2420973; GB 1453239 ; EP 151987 ; EP
151989 ; EP 152106

; EP 158090 ; WO 8401899

INT-CL (IPC): A61K009/06; A61K031/35

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 3416209A

BASIC-ABSTRACT: Protection of the eyes against injurious oxygen oxidn. and against injurious radicals, and treatment and prophylaxis of inflammatory processes, using vitamin E-contg. ointments, gels, creams or drops with usual carriers and adjuvants are new.

Vitamin E is pref. in the form of dl-alpha-tocopherol, D-alpha-tocopherol or D-alpha-tocopherol concentrate. Vitamin A (if present) can e.g. be in the form of vitamin A palmitate or acetate. Other active ingredients can include B series vitamins (e.g. thiamine HCl, riboflavin 5-phosphate, cyanocobalamin), ascorbic acid, berberine hydrochloride, naphazoline, dexpanthenol, calcium pantothenate, sodium D-pantothenate, digitalis, aesculin, sodium iodide, rubidium iodide, calcium iodide, oil of fennel, rose oil or oil of balm.

ADVANTAGE - When applied to the eyes, vitamin E penetrates into the inner eye. Similar effects are observed when the preparations are applied to the nasal mucosa and to mucous membranes generally. When the preparations also contain vitamin A, the beneficial effects of vitamin A are potentiated.

ABSTRACTED-PUB-NO: EP 163924B

EQUIVALENT-ABSTRACTS: The use of vitamin E in combination

with one or more
blood circulation-promoting agent(s) and/or vitamin A, optionally with
one or
more substances from the group of the vitamins of the B series,
vitamin C,
preservatives, conventional carriers and excipients for the preparation
of a
medicament for the external treatment of the mucous membranes of
the eyes, of
the nose and of the throat and pharynx region in cases of allergies and
colds.
(10pp)

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS:

VITAMIN=E OINTMENT GEL CREAM DROP PROTECT EYE
OXYGEN FREE RADICAL TREAT
PROPHYLACTIC INFLAMMATION PROCESS

DERWENT-CLASS: B05

CPI-CODES: B03-H; B12-D07; B12-L04;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 *01*

Fragmentation Code

D012 D016 D025 D120 H4 H401 H441 H8 M210 M211

M225 M232 M240 M283 M320 M412 M511 M520 M530 M540

M781 M903 M910 P420 P922 Q624 V0 V350

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 0179U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1985-128534



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 163 924
A1

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

① Anmeldenummer: 85105171.4

⑥ Int. Cl.: **A 61 K 31/355, A 61 K 9/06**

② Anmeldetag: 27.04.85

③ Priorität: 02.05.84 DE 3416209

⑦ Anmelder: Ismail, Roshdy, Dr., Siebengebirgs-Apotheke
Siebengebirgsallee 2, D-5000 Köln 41 (Klettenberg) (DE)

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 11.12.85
Patentblatt 85/50

⑦ Erfinder: Ismail, Roshdy, Dr., Siebengebirgs-Apotheke
Siebengebirgsallee 2, D-5000 Köln 41 (Klettenberg) (DE)

⑤ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU
NL SE

⑦ Vertreter: Werner, Hans-Karsten, Dr. et al,
Deichmannhaus am Hauptbahnhof, D-5000 Köln 1 (DE)

⑧ **Vitaminhaltiges Mittel zur Behandlung und zum Schutz der Schleimhäute sowie Verwendung von Vitamin E zur Herstellung des Mittels.**

⑨ Mittel zur Behandlung und zum Schutz der Schleimhäute der Augen sowie der Nase und des Hals- und Rachenraumes, das Vitamin E gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Vitaminen und Zusatzstoffen enthält.

ACTORUM AG

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Mittel zur Behandlung und zum Schutz der Schleimhäute der Augen sowie der Nase und des Hals- und Rachenraumes unter Einsatz von Vitamin E.

5

Vitamin E ist bekannt als Antioxidans und Schutzvitamin für Phosphorlipide der Zellmembran. Es hält die Permeabilität und Stabilität der Zellmembran aufrecht; Lucy, Ann. N.Y. Academy of Science 203 1972, S. 4. Es ist
10 weiterhin bekannt, daß Vitamin E eine membranabdichtende Wirkung besitzt; F. Mittelbach und G. Bodechtel, Münchner Medizinische Wochenschrift 110 (1968) 36: 1988-1993. Bei Erythrocyten, den einfachsten Zellen des menschlichen Körpers wurde festgestellt, daß Vitamin E
15 eine Schutzwirkung für die Zellmembran darstellt. In Tierversuchen und beim Menschen wurde bewiesen, daß Anämie das erste Anzeichen von Vitamin-E-Mangel ist. Bei Gabe von hohen Vitamin-E-Dosen normalisiert sich die Hämolyse der Erythrocyten; vgl. William J. Darbey
20 Vitamin Horm, 26 (50) S. 685-704 (1968) und Phelps DL Pediatrics 63 (6) S. 933-935 (1979). Aus diesen Literaturstellen geht hervor, daß bei oraler Verabreichung von 200 bis 800 mg Vitamin E an Patienten für einen Zeitraum von 1 bis 4 Tagen, deren Hämolyse der Erythrocyten significant verbessert wird im Vergleich zu
25 Patienten mit Vitamin-E-Mangel.

Vitamin E ist weiterhin verwendet worden zur Behandlung der Sichelzellenanämie in einem Zeitraum von 6 bis 35
30 Wochen; vgl. Natt CL. Am. J. clin. 33, S. 968-971 (1980); Natt CL. Am. J. clin. nutr. 32, S. 1359-1362 (1979); Gawlik G.M. Fed. Proc. 35 (3), S. 252 (1976) und Gorash L. Bieri J.G. et al univ. Conn. Farmington, GT.

35

5 Weiterhin ist bekannt, daß 750 mg Vitamin E täglich in einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten erfolgreich bei Thalassämie-Patienten eingesetzt wurden, wobei eine Normalisierung der Hämolyse der Erythrocyten beobachtet wurde; vgl. Kahane I. ISR. J. med. 12 (1), S. 11-15 (1976).

10 Erfolgreich eingesetzt wurde Vitamin E weiterhin bei Patienten mit akuter Hepatitis und alkoholischer Hepatitis, die einen Mangel an Vitamin E im Serum haben; vgl. Yoshiakawa T. Takemura S. Kato H. et al. Japan J. Gastroent, 74/7, S. 732-739 (1977). Schließlich wurde Vitamin E bei Patienten mit Eisenmangelanämie eingesetzt und bewirkte während eines Zeitraumes von 4 bis 8
15 Wochen eine Verbesserung bzw. Normalisierung des Lipid-metabolismus im Knochenmark; vgl. Takoshi Itaga, Central Clinical Laboratory Nagasaki University of Medicine, Japan.

20 In den deutschen Patentanmeldungen P 34 20 738, P 34 05 928, P 34 05 239, P 34 07 025, P 34 08 260, P 34 16 162, P 34 32 881, P 34 05 240, P 34 02 930, P 34 07 024, P 34 07 026, P 34 15 250, P 34 27 193 wird ferner der Einsatz von Vitamin E zur Behandlung der
25 Venen, des Analbereichs und von Rheumaerkrankungen vorgeschlagen.

30 Es ist weiterhin bekannt, daß Cholesterin in menschlicher und tierischer Haut durch Ultraviolett-Licht zu Cholesterin-alpha-oxyd, einen als Krebserreger bekannten Stoff, umgewandelt wird. Versuche mit Mäusen haben gezeigt, daß bei Verabreichung von Vitamin E und C sowie zwei weiteren Antioxidantien sich kein Cholesterin-alpha-oxyd bildet (Pharm. Indu. 36, Nr. 3
35 (1974) Ansel, USA).

Gegenstand der deutschen Patentanmeldung P 35 07 791.3 sind Vitamin-E sowie Kombinationen von Vitamin E mit anderen Wirkstoffen, die sich als Mittel, insbesondere zur Behandlung von Ekzemen, Hautflechte, Hautentzündungen, Juckreiz, Allergien, Faltenbildungen, Pigmentierungen der Haut und Haarausfall sowie Wunden, eignen. Darüberhinaus können diese Mittel als Schutz gegen ultraviolettes Licht und zur Förderung des Haarwuchses eingesetzt werden. Diese Mittel sind ferner als Hautschutzmittel bei Bestrahlungen, z.B. von Krebspatienten, geeignet.

Aus der FR-OS 2 420 973 ist ein Vitamin-E-haltiges Mittel bekannt, daß bei Erkrankungen der peripheren Gefäße, des Gehirns, des Hals-, Nasen-, Ohren-Bereichs und der Augen angewendet wird. Dieses Mittel wird jedoch nur oral oder parenteral in Form von Tabletten, Kapseln und Injektionslösungen verabreicht. Weiterhin wird es in Form von Zäpfchen verabreicht.

Aus W 083/01998 ist eine pharmazeutische Wirkstoffkombination bekannt, die Vitamin A, Vitamin E, Mandelöl, Sesamöl und Olivenöl enthält. Der Nachteil einer derartigen Zusammensetzung liegt darin, daß Vitamin E schlecht von der Haut aufgenommen wird. Außerdem hat Vitamin E mit Sicherheit keine Wirkung, da es lediglich in niedrigen Konzentrationen zugesetzt wird.

Vitamin E kann außerdem die Zellmembran vor Oxidationen schützen und die Permeabilität sowie Stabilität der Zellmembran aufrechterhalten (Luxy Annalen N.Y., Academy of Science 203, S. 4 (1972)). Darüberhinaus konnten membranabdichtende Eigenschaften des Vitamin E nachgewiesen werden (F. Mittelbach und G. Bodechtel, Münchener Medizinische Wochenschrift 110 (1968), 36:

1988-1993).

5 Es ist weiterhin bekannt, daß Vitamin E als Antioxidant insbesondere für Vitamin A geeignet ist. Vitamin A seinerseits ist ein gutes Schutzmittel, um die Schleimhaut vor Verhornung zu schützen. Darüberhinaus kann es als Infektionsschutz dienen. Vitamin-A-Mangel verursacht unter anderem Nachtblindheit (Hemeralopie) sowie gesteigerte Blendempfindlichkeit des Auges. Infolgedessen wurden Vitamin-A-haltige Mittel zur Behandlung der Augen entwickelt. Der Nachteil dieser Medikamente ist, daß Vitamin A schnell oxidiert wird und dadurch seine Wirkung herabgesetzt wird.

15 Aus der neueren Literatur geht hervor, daß die beiden Vitamine A und E in Wechselwirkung zueinander treten. In B. Helwig, Moderne Arzneimittel, 5. Auflage S. 1446 bis 1447 (1980) ist ausgeführt, daß der Wirkungsmechanismus des Vitamin E nur zum Teil geklärt ist. Insbesondere greift danach Vitamin E in den Umsatz und die Biosynthese von Kohlenhydraten, Eiweißkörpern, Kreatin und Nukleinsäuren ein. Die Beschleunigung der Gewebereinigung bzw. -entgiftung durch hohe Vitamin-E-Dosen wurde ebenfalls beobachtet. Bestimmte Vitamin-E-Konzentrationen und Kombinationen von Vitamin E mit anderen Wirkstoffen wurden jedoch nicht untersucht.

30 Neben dem Schutz vor Oxidation des Vitamin A weisen Kombinationen der Vitamine A und E die weiteren Vorteile auf, daß Vitamin A in Gegenwart von Vitamin E besser gespeichert wird und der Vitamin-A-Serumspiegel in Gegenwart von Vitamin E normalisiert wird. Tiere mit Vitamin-E-Mangel haben einen niedrigen Serumspiegel an Vitamin A, der auch bei Zugabe von hohen Vitamin-A-Dosen niedrig bleibt. Nach der Zugabe von Vitamin E nor-

malisiert sich der Serumspiegel an Vitamin A jedoch wieder (vgl. hierzu Vitamin E as a useful therapeutic agent, Ayres S. Jr., Mihan R., J. Am. Acad. Dermatol. 7, (4) 521-5, (1982); Ayres S. Jr., Phrynoderma: Suggested Vitamin A and E Therapy (letter), Int. J. Dermatol. 22, (9) 548-9, (1983); Ayres S. Jr., Mihan R., Synergism of Vitamin A and E in achne vulgaris (letter), Int. J. Dermatol. 20, (9) 616, (1981); Ayres S. Jr., Darriers Disease: Update on an effective new therapy (letter), Arch. Dermatol., 119 (9) 710 (1983); Ayres S. Jr., Pittyriasis rubra pilaris controlled by synergism of Vitamin A and E (letter), J. Am. Acad. Dermatol. 5, (3) 350-1 (1981); Ames Sr., Factors affecting absorption, transport and storage of Vitamin A Am. J. Clin. Nutr. 22, 934 (1969).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nunmehr, ein Mittel zur äußerlichen Behandlung und zum Schutz der Schleimhäute der Augen sowie der Nase und des Hals- und Rachenraumes bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß das erfindungsgemäße Mittel Vitamin E gegebenenfalls in Kombination mit Vitamin A, Vitaminen der B-Reihe, üblichen Träger- und Hilfsstoffen, durchblutungsfördernden und gefäßerweiternden Mitteln, Konservierungsstoffen sowie weiteren für die Behandlung geeigneten Arzneimitteln enthält.

Vitamin E wirkt in dieser neuen Kombination transdermal und dringt durch das Auge in das Augeninnere ein. Daher ist das Mittel geeignet zur Behandlung der inneren Teile des Auges. Hierzu zählen insbesondere die Linse, Netzhaut, Glaskörper, Cornea und Bindehaut. Die erfin-

5 dungsgemäßen Kombinationen können ebenfalls zur Behandlung der Nasenschleimhaut, des Hals- und Rachenraumes sowie der Ohren verwendet werden. Hierbei weisen die neuen erfindungsgemäßen Mittel synergistische Eigenschaften auf.

10 Die erfindungsgemäßen Mittel können in Form von Creme, Gel, Salbe oder Tropfen verabreicht werden. Zur Behandlung der Nasenschleimhaut können die erfindungsgemäßen Kombinationen auch in Form von Spray verwendet werden. Diese dienen insbesondere der Behandlung von Heuschnupfen und anderen Allergien, Erkältungskrankheiten sowie Schnupfen. Hierbei wird eine Kombination aus Metazolinhydrochlorid, z.B. Oxymethazolinhydrochlorid und 15 Xylometazolinhydrochlorid mit Vitamin E, bevorzugt. Durch den Zusatz von Vitamin E werden Nebenwirkungen dieser Stoffe vermindert. Geeignet sind diese erfindungsgemäßen Kombinationen auch zur Behandlung von Entzündungen des Mundes, des Halses, des Mittelohrs und 20 des Rachenraumes sowie Entzündungen der Stimmbänder. Als Lösungsmittel sind Alkohole, z.B. Ethanol-, Isopropanol und Propandiol sowie deren Gemische geeignet. Äther, z.B. Dimethylisorbit, Hydroxypropylmethylcellulose oder deren Gemische kommen ebenfalls in Betracht. 25 Ferner können Ester aliphatischer Säuren verwendet werden.

30 Prinzipiell können zur Herstellung von Salben die handelsüblichen Salbengrundlagen verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Salben enthalten vorzugsweise als Grundlage:

35 70 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 60 bis 40 Gew.-% Wasser, 30 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 25 bis 7 Gew.-% Cetiol, 30 bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 25 bis 2 Gew.-% Cetyl-

Stearylalkohol oder andere aliphatische Alkohole.

Man kann anstelle von Cetyl-Stearylalkohol ganz oder teilweise auch andere emulgierende Alkohole verwenden, z.B. aliphatische Alkohole, Wollwachsalkohol, Diole, Stearinol oder Monoglyceride mit aliphatischen Säuren verestert. Um die Salbe streichfähig zu machen, kann man Paraffin oder Vaseline zusetzen. Auch Cetiol kann durch andere Emulgatoren ganz oder teilweise ersetzt werden. Hier kommen beispielsweise Tween 20 oder Tween 80 in Frage. Eine besonders bevorzugte Kombination als Grundlage für die Vitamin-E-haltige Salben oder Cremes besteht aus:

30 bis 20 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol,
20 bis 10 Gew.-% Cetiol,
60 bis 40 Gew.-% Wasser.

In die erfindungsgemäßen Salben wird ein Wasser/Flüssigkeits-Emulgator eingearbeitet. Infolge des hydrophilen Charakters kommt es zu einer gleichmäßigen Verteilung und Haftung auf der Hornhaut des Auges (Cornea). Die Wasser/Flüssigkeits-Emulsionen werden bezüglich der Haftfestigkeit noch von den Flüssig/Wasser-Emulsionen übertroffen. Als Flüssigkeits/Wasser-Emulgatoren können unter anderem Lanette N und Cetiol verwendet werden. Flüssigkeits/Wasser-Creme wird für Augensalben mit besonderer Tiefenwirkung benötigt; denn sie ermöglichen das Eindringen von Vitamin E sowie der eventuell weiteren zugesetzten Arzneimittel durch die Hornhaut des Auges hindurch in das Augeninnere. Eine weiter verbesserte Arzneimittellabgabe mit guter Tiefenwirkung läßt sich bei zusätzlicher Verwendung üblicher Schleimhautsalben und Polyethylenglycolsalben erreichen.

Für die Herstellung der Salben ist es von Vorteil, aseptisch zu arbeiten, d.h. die Salbengrundlage, Arzneimittel, Arbeitsgeräte und andere verwendete Gefäße müssen sterilisiert werden. Darüberhinaus ist es ratsam, den erfindungsgemäßen Mitteln Konservierungsstoffe zuzusetzen. Hierfür kommen die üblicherweise für Augensalben und Augentropfen verwendeten Stoffe in Frage. Für die Konservierung hydrophiler Augensalben und hydrophiler Cremes können unter anderem die folgenden Stoffe verwendet werden:

Benzalkoniumchlorid 0,01 Gew.-%,
Trichlorisobutanol 0,5 Gew.-%,
Phenylquecksilberniträt 0,002 bis 0,01 Gew.-%,
Phenylquecksilberborat 0,002 bis 0,01 Gew.-%,
Natrium-Ethylquecksilberthiosalicylat 0,01 bis 0,02 Gew.-%.

Für die Konservierung lipophiler Salben und lipophiler Cremes werden folgende Stoffe bevorzugt:

Trichlorisobutanol 0,5 Gew.-%,
Benzylalkohol 0,5 Gew.-% oder
Phenylethylalkohol 4 bis 5 Gew.-%.

Das Vitamin E kann in flüssiger oder fester Form, vorzugsweise in flüssiger Form vorliegen. Als Vitamin E wird vorzugsweise freies alpha-Tocopherol, z.B. D,L-alpha-Tocopherol oder D-alpha-Tocopherol, D-alpha-Tocopherol-Konzentrat, verwendet, da die antioxidative Wirkung dieser Vitamin-E-Formen wesentlich höher ist als die anderer Vitamin-E-Derivate oder Ester.

Als Vitamin A können Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat, weitere Ester des Vitamin A sowie andere Vitamin-

A-Derivate eingesetzt werden.

Als weitere Zusatzstoffe kommen Ascorbinsäure sowie die Vitamine der B-Reihe, z.B. Thiaminhydrochlorid, Riboflavin-5-Phosphorsäureester, Cyanocobalamin, in Betracht. Daneben können Arzneimittel, wie Berberin-Hydrochlorid, Naphazolin und deren Salze zugesetzt werden. Weitere nützliche Zusatzstoffe sind Dexpanthenol, Calciumpantothenat, Natrium-D-Pantothenat, Digitalis, Aesculin, Natriumiodid, Rubidiumiodid, Calciumiodid sowie verschiedene Naturstoffe. Zu letzteren zählen Fenchelöl, Rosenöl und Melissenöl. Durch diese Stoffe lassen sich der Heilungsprozeß beschleunigen und die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Kombination verbessern. Weiterhin können Durchblutungsmittel zugesetzt werden. Hier kommen vor allem Heparin Natrium und dessen Derivate sowie hautreizende Mittel in Frage, wie Menthol, Pfefferminzöl, Oleum eukalypti, Oleum calendulae, Latschenkiefernöl, Extr. Hypocastani, Tinct. camphorae, Arnicaextrakt, Oleum camomille und Alkohole.

Um die öllöslichen Vitamine E und A in 0,9% Natriumchloridlösung zu lösen, ist es von Vorteil, einen Lösungsvermittler zu verwenden. Bei erhöhtem Gehalt an Vitamin E und A muß auch entsprechend der Lösungsvermittlergehalt erhöht werden, damit die Stabilität der Lösung gewährleistet ist. Als Lösungsvermittler sind z.B. Hydroxypropylmethylcellulose und Methocel geeignet. Für die erfindungsgemäßen Tropfen können auch pflanzliche Öle Olum Olivarum, Öl Ricini, Lebertran sowie deren Derivate oder Gemische derselben verwendet werden. Für die Tropfen kommen ebenfalls die handelsüblichen Konservierungsstoffe in Frage. Für die Herstellung von Tropfen muß ebenfalls aseptisch gearbeitet werden.

In den nachfolgenden Beispielen werden die erfindungs-
gemäßen Mittel zur Behandlung und zum Schutz der
Schleimhäute der Augen sowie der Nase, des Hals- und
Rachenraumes näher erläutert:

5

Beispiel 1

Salbe aus:

	D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	0,35 g
10	Lanette N	3,00 g
	Paraffinsubliquidum	3,00 g
	Cetiol	1,00 g
	Aqua dest.	20,00 g

15

Beispiel 2

Salbe aus:

	D,L-alpha-Tocopherol	0,50 g
	Retinol Palmitat	5.000 I.E.
20	Lanette N	4,00 g
	Paraffinsubliquidum	3,00 g
	Cetiol	2,00 g
	Aqua dest.	20,00 g

25

Beispiel 3

Salbe aus:

	D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	1,00 g
	Olium Olivarum	9,00 g
30	Alkohol cetylicus	1,00 g
	Cetiol	1,00 g
	Ungt. Cetyl. Ph. Helv. v.	20,00 g

35

B e i s p i e l 4

	Salbe aus:	
	Retinol Palmitat	100.000 I.E.
5	D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	250 mg
	Thiaminchloridhydrochlorid	5 g
	Calcium pantothenat	75 mg
	Cetiol	2 g
	Cetyl-Stearylalkohol	2 g
10	Aqua conservata	10,0 g

B e i s p i e l 5

	Salbe aus:	
15	Ascorbinsäure	50 mg
	D,L-alpha-Tocopherol	50 mg
	Retinolacetat	2.500 I.E.
	Cetyl-Stearylalkohol	3 g
	Cetiol	1 g
20	Aqua conservata	10,0 g

B e i s p i e l 6

	Salbe aus:	
25	Retinolacetat	100.000 I.E.
	D,L-alpha-Tocopherol	100 mg
	Paraffinsubliquidum	3 g
	Alkoholum Lanae	2 g
	Vaselinum Album	10,0 g
30		

B e i s p i e l 7

	Salbe aus:	
	D,L-alpha-Tocopherol	10 mg
35	Ergocalciferol-Retinol-Palmitat	500 I.E.

Ungt. Alkoholum Lanae

10,0 g

Beispiel 8

5	Salbe aus:	
	Dexpantenol	500 mg
	D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	200 mg
	Retinol Palmitat	5.000 I.E.
	Paraffinsubliquidum	2 g
10	Alkoholum Lanae	3 g
	Vaselinum Album	10,0 g

Beispiel 9

15	Tropfen aus:	
	Retinol Palmitat	10.000 I.E.
	D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	50 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	3 g
	Konservierungsmittel:	
20	Benzalkoniumchlorid	0,1 mg
	0,9% NaCl-Lösung	10,0 g

Beispiel 10

25	Tropfen aus:	
	Retinol Palmitat	100.000 I.E.
	D,L-alpha-Tocopherol	150 mg
	Cetalkoniumchlorid	0,1 mg
	Pflanzliches Öl	10,0 g

30

Beispiel 11

	Tropfen aus:	
	Retinol Palmitat	10.000 I.E.
35	<u>Berberin-HCl</u>	2,5 mg

Tetrazolin-HCl	2,5 g
Hydroxypropylmethylcellulose	3 g
D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	35 mg
0,9% NaCl-Lösung	10,0 g

5

Beispiel 12

Tropfen aus:

Retinolacetat	10.000 I.E.
Actinoquinolnatrium	50 mg
D,L-alpha-Tocopherol	25 mg
Naphazolin nitrat	0,75 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	3 g
0,9% NaCl-Lösung	10,0 g

15

Beispiel 13

D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel)	4 g
Phenylmercuriborat	0,2 mg
0,9% NaCl-Lösung	10,0 g

20

Beispiel 14

D,L-alpha-Tocopherol	75 mg
Methocel	3,5 g
Chlorbutanolconservans	0,1 mg
0,9% NaCl-Lösung	10,0 g

25

Beispiel 15

30

Beispiel gemäß Beispiel 1

jedoch mit 10.000 I.E. Heparin Natrium zusätzlich

35

B e i s p i e l 16

Beispiel gemäß Beispiel 2
jedoch mit 13.000 I.E. Heparin Natrium

5

B e i s p i e l 17

Beispiel gemäß Beispiel 4
jedoch mit 6.000 I.E. Heparin Natrium

10

B e i s p i e l 18

Beispiel gemäß Beispiele 15, 16 und 17
jedoch mit D-alpha-Tocopherolacetat
anstelle von D-alpha-Tocopherol-Konzentrat

15

B e i s p i e l 19

Beispiel gemäß Beispiel 9
jedoch mit 6.000 I.E. Heparin Natrium

20

B e i s p i e l 20

D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	35 mg
Retinol Palmitat	5.000 I.E.
Heparin Natrium	5.000 I.E.
Hydroxymethylcellulose	3,0 g
0,9% Natriumchlorid	10,0 g

25

B e i s p i e l 21

Beispiel gemäß Beispiel 13
jedoch mit 6.500 I.E. Heparin Natrium

30

35

B e i s p i e l 22

Beispiel gemäß Beispiel 21
jedoch D-alpha-Tocopherolacetat
5 anstelle des Konzentrats zu verwenden

B e i s p i e l 23

Beispiel gemäß Beispiel 22
10 jedoch D,L-alpha-Tocopherolacetat
anstelle von D-alpha-Tocopherolacetat zu verwenden.

15

20

25

30

35

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Mittel zur Behandlung und zum Schutz der Schleimhäute der Augen sowie der Nase und des Hals- und Rachenraumes, dadurch gekennzeichnet, daß es Vitamin E gegebenenfalls in Kombination mit Vitamin A, Vitaminen der B-Reihe, üblichen Träger- und Hilfsstoffen, durchblutungsfördernden und gefäßerweiternden Mitteln, Konservierungsstoffen sowie weiteren für die Behandlung geeigneten Arzneimitteln enthält.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Vitamin E in flüssiger oder fester Form, vorzugsweise in flüssiger Form vorliegt.
3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Vitamin E als freies alpha-Tocopherol vorliegt.
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es Vitamin A als Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat, weiterer Ester des Vitamin A oder anderer Vitamin-A-Derivate enthält.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die durchblutungsfördernden und gefäßerweiternden Mittel Heparin Natrium und dessen Derivate sind.
6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Salbe, Creme, Gel oder Tropfen vorliegt.

7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man Vitamin E in einer Salbengrundlage einsetzt, die aus
5 70 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 60 bis 40 Gew.-% Wasser,
30 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 25 bis 7 Gew.-% Cetyl(oleyl-oleat),
30 bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 25 bis 2 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol oder anderen geeigneten aliphatischen Alkoholen besteht.
10
8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Konservierung hydrophiler Cremes und Salben 0,01 Gew.-% Benzalkoniumchlorid,
15 0,5 Gew.-% Trichlorisobutanol,
0,002 bis 0,01 Gew.-% Phenylquecksilbernitrat,
0,002 bis 0,01 Gew.-% Phenylquecksilberborat oder
0,01 bis 0,02 Gew.-% Natrium-Ethylquecksilberthio-
20 salicylat enthält.
9. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Konservierung lipophiler Salben und Cremes
25 0,5 Gew.-% Trichlorisobutanol,
0,5 Gew.-% Benzylalkohol oder
4 bis 5 Gew.-% Phenylethylalkohol enthält.
10. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es Berberin-Hydrochlorid, Naphazolin oder dessen Salze, Dexpanthenol, Calciumpantothenat, Na-D-Pantothenat, Digitalis, Aesculin, Natriumiodid, Rubidiumiodid, Calciumiodid,
30 Fenchelöl, Rosenöl oder Melissenöl als Zusätze
35 enthält.

11. Verwendung von Vitamin E gegebenenfalls in Kombination mit Vitamin A, Vitaminen der B-Reihe, üblichen Träger- und Hilfsstoffen, durchblutungsfördernden und gefäßerweiternden Mitteln, Konservierungsstoffen sowie weiteren geeigneten Arzneimitteln zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung und zum Schutz der Schleimhäute der Augen sowie der Nase und des Hals- und Rachenraumes.

5

10

15

20

25

30

35



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0163924

Nummer der Anmeldung

EP 85 10 5171

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
X	GB-A-1 453 239 (GERHARD WILLIAM AHRENS) * Seite 7, Zeilen 33-55 *	1-11	A 61 K 31/355 A 61 K 9/06
D, A	FR-A-2 420 973 (GECOMEX INTERNATIONAL S.C.) -----	1-11	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 08-08-1983	
		Erfinder BRINKMANN C.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet			
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie			
A : technologischer Hintergrund			
O : mündliche Offenbarung			
P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			
E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist			
D : in der Anmeldung angeführtes Dokument			
L : aus andern Gründen angeführtes Dokument			
& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EP Form 1503 03 B2